



(19)

(11) Publication number:

05194224 A

Generated Document.

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN(21) Application number: **04273690**(51) Intl. Cl.: **A61K 31/44 A61K 47/04 A61K 47/16**(22) Application date: **17.09.92**

(30) Priority:

(43) Date of application
publication: **03.08.93**(84) Designated contracting
states:(71) Applicant: **YOSHITOMI PHARMACEUT IND
LTD**(72) Inventor: **OISHI NAOHIRO
SHIBATA TOSHIYUKI
IKEDA KUNIKI**

(74) Representative:

**(54) STABILIZED
ANTIULCER AGENT-
CONTAINING
PREPARATION**

(57) Abstract:

PURPOSE: To stabilize a specific benzimidazole compound by adding aluminum glycinate and a buffering agent as stabilizers to the benzimidazole compound, the benzimidazole compound having an excellent gastric acid secretion-inhibiting activity and an excellent antiulcer activity, being low toxic and being unstable against acids.

CONSTITUTION: A 2-[(2-pyridyl) methylsulfinyl] benzimidazole compound having an excellent antiulcer activity and unstable against acids is compounded with aluminum glycinate and a buffering agent (preferably disodium hydrogenphosphate) as stabilizers for the stabilization of the compound. The aluminum glycinate and the buffering

should be 05194224

agent are desirably compounded in amounts of 0.1-20 pts.wt. and 0.01-20 wt., respectively, per pt.wt. of the benzimidazole compound. The preparation is a little in the change of the appearance even when stored for a long period, does substantially not cause the lowering of the content of the ingredient and exhibits excellent stability. The preparation is especially effective for treating gastrointestinal ulcer, etc.

COPYRIGHT: (C)1993,JPO&Japio

- (19) JAPANESE PATENT OFFICE (JP)
- (11) Unexamined Patent Application (Kokai) No. **HEI 5[1993]-194225**
- (12) Unexamined Patent Gazette (A)

(51)	<u>Int. Cl.⁵:</u>	<u>Classification Symbols:</u>	<u>Internal Office Registration Nos.:</u>	<u>FI:</u>
	A 61 K 31/44	ACL	7252-4C	
	9/20		B 7329-4C	
	47/18		J 7433-4C	
	/(A 61 K 31/44			
	31:195)		8413-4C	

(43) Disclosure Date: August 3, 1993
 Request for Examination: Not yet submitted
 Number of Claims: 10
 (Total pages: 7)

(54) Title of the Invention: Preparation Containing Stabilized Antiulcer Agent

- (21) Application No. Hei 4[1992]-322466
- (22) Filing Date: November 5, 1992
- (31) Claim of Priority Right: Hei 3[1991]-321230
- (32) Priority Date: November 11, 1991
- (33) Country Claiming Priority: Japan (JP)

(72) Inventor: Naohiro Oishi
 Yoshitomi Pharmaceutical Industries Ltd.
 Central Research Laboratory
 955 Koiwai, O-aza, Yoshitomi-machi,
 Chikujo-gun, Fukuoka-ken

(72) Inventor: Toshiyuki Shibata
 same address

(72) Inventor: Kuniki Ikeda
 same address

(71) Applicant: Yoshitomi Pharmaceutical Industries Ltd. (000006725)
 6-9 Hirano-machi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka

(74) Agent: Katsu Takamiyashiro, Patent Attorney

SPECIFICATION

(54) [Title of the Invention]

Preparation Containing Stabilized Antiulcer Agent

(57) [Abstract]

[Constitution] A preparation containing stabilized antiulcer agent, formed by blending amino acid, amino acid salt or amino acid alkali salt as stabilizer, along with buffering agent, with a benzimidazole compound that has antiulcer action and is not stable in acids.

[Effect] It was discovered that benzimidazole compounds have excellent stability and do not discolor when amino acid, amino acid salt or amino acid alkali salt used as stabilizer, along with buffering agent, are blended with benzimidazole compound that is not stable in acid. Preparations containing stabilized antiulcer agent are obtained by using these stabilizers.

[Claims]

[Claim 1] A preparation containing stabilized antiulcer agent, formed by blending amino acid, amino acid acid salt or amino acid alkali salt used as stabilizer, along with buffering agent, with a benzimidazole compound that has antiulcer action and is not stable in acids.

[Claim 2] The preparation according to Claim 1, wherein the benzimidazole compound is 2-[(2-pyridyl)methylsulfinyl]benzimidazole compound.

[Claim 3] The preparation according to Claim 1, wherein the benzimidazole compound is omeprazole, lansoprazole, or 2-[[4-(3-methoxypropoxy)-3-methyl-2-pyridyl]methylsulfinyl]-1H-benzimidazole sodium salt.

[Claim 4] The preparation according to Claim 1, wherein the amino acid, amino acid salt or amino acid alkali salt is glycine, glycine hydrochloride, L-alanine, DL-alanine, L-threonine, DL-threonine, L-isoleucine, L-valine, L-phenylalanine, L-glutamic acid, L-glutamic acid hydrochloride, L-glutamic acid sodium salt, L-asparaginic acid, L-asparaginic acid sodium salt, L-lysine or L-lysine-L-glutamate, and the buffer is

phosphoric acid alkali metal salt, sodium tartrate, sodium acetate, sodium carbonate, sodium bicarbonate, sodium polyphosphate, sodium pyrophosphoric acid, potassium metaphosphate, magnesium oxide, magnesium hydroxide, magnesium carbonate, magnesium silicate, calcium carbonate, aluminum hydroxide-sodium bicarbonate coprecipitate or aluminum glycinate.

[Claim 5] The preparation according to Claim 1, which is a tablet, granule or capsule.

[Claim 6] The preparation according to Claim 1, wherein the amino acid, amino acid acid salt or amino acid alkali salt is glycine, glycine hydrochloride, L-alanine, DL-alanine or L-glutamic acid sodium salt, and the buffer is disodium hydrogen phosphate.

[Claim 7] The preparation according to Claim 1, wherein the benzimidazole compound, the amino acid, amino acid acid salt or amino acid alkali salt used as stabilizer, and the buffering agent are blended to produce a core tablet, which is coated with 1-2 layers of undercoating, and an enteric coating is then applied thereupon.

[Claim 8] The preparation according to Claim 1 and Claim 7, wherein acid-controlling substance having a buffering action and, as necessary, buffering agent are contained in the undercoating layer.

[Claim 9] The preparation according to Claim 8, wherein the acid-controlling substance having buffering action in the undercoating layer is magnesium carbonate, magnesium oxide, magnesium hydroxide, magnesium silicate, synthetic hydrotalcite, aluminum hydroxide, aluminum glycinate or aluminum hydroxide-sodium bicarbonate coprecipitate, and the buffering agent is sodium tartrate, sodium acetate, sodium bicarbonate, sodium carbonate, sodium polyphosphate, dipotassium hydrogen phosphate, sodium pyrophosphate, disodium hydrogen phosphate, trisodium phosphate or tripotassium phosphate.

[Claim 10] The preparation according to Claim 1 and Claim 7, wherein the enteric coating is cellulose acetate phthalate, hydroxypropylmethylcellulose phthalate, hydroxymethylcellulose acetosuccinate, polyvinyl acetate phthalate, carboxymethylethylcellulose or methacrylic acid-acrylic acid copolymer.

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of industrial utilization] The present invention relates to a preparation containing stabilized antiulcer agent

[Prior art and problems to be solved by the invention] Benzimidazole compounds which have H^+-K^+ ATPase inhibition action are useful as digestive ulcer treatments that strongly inhibit stomach acid secretion. This action is strong and persistent, and so these compounds are receiving attention as next-generation digestive ulcer treatments that will supplant histamine H_2 receptor antagonist such as cimetidine. In particular, the benzimidazole compounds described in Japanese Unexamined (Kokai) Patent Application No. Sho 54[1979]-141783, Japanese Unexamined (Kokai) Patent Application No. Sho 61[1986]-60978 and Japanese Unexamined (Kokai) Patent Application No. Hei 1[1989]-6270 have particularly strong stomach acid secretion inhibitory actions, and their clinical effectiveness has been confirmed. However, these benzimidazole compounds have poor stability, and when in solid form, they are unstable with respect to moisture, heat and light. In addition, the substances rapidly decompose and become extremely discolored in acidic to neutral aqueous solutions. With preparations such as tablets, fine powders, granules, capsules and dispersions, the compounds are influenced by other components of the preparation formula and become unstable, leading to a decrease in content and discoloration over time. Among these preparations, when the compounds are coated to produce granules, they have poor compounding properties with respect to enteric bases (cellulose acetate phthalate, hydroxypropylmethylcellulose phthalate, hydroxymethylcellulose acetate succinate, polyvinyl acetate phthalate, and methacrylic acid acrylic acid copolymer), and suffer content decrease and discoloration. When an oral preparation is to be manufactured in this manner using benzimidazole compound, in addition to problems arising from the need for compounding with other components and the use of enteric base coatings, there are also difficulties with formulation due to the detrimental influences on stability as described above. Consequently, it is necessary to appropriately stabilize these compounds when they are to be formulated in oral dosage forms. A great deal of research has been carried out on stabilizers and stabilization methods for obtaining preparations with stable benzimidazole compounds having antiulcer action; for example, methods that involve blending alkali reaction compounds (Japanese Unexamined (Kokai) Patent Application No. Sho 62[1987]-258320), methods

that involve the blending of basic inorganic salts of magnesium or calcium (Japanese Unexamined (Kokai) Patent Application No. Sho 62[1987]-277322), and methods that involve the blending of magnesium oxide and mannitol (Japanese Unexamined (Kokai) Patent Application No. Hei 2[1990]-22225).

[0002]

[Means for solving the problems] The inventors of the present invention et al., in light of this state of affairs, carried out painstaking investigations concerning various stabilizers with the objective of stabilizing compositions that contain benzimidazole compounds. The present invention was thus perfected upon the discovery that the above problems can be eliminated by means of using amino acids and buffers in conjunction. Specifically, the present invention relates to a preparation containing stabilized antiulcer agent, formed by blending amino acid, amino acid acid salt or amino acid alkali salt used as stabilizer, along with buffering agent, with a benzimidazole compound having antiulcer action that is not stable in acids. In the present invention, examples of benzimidazole compounds that have antiulcer action and are not stable in acid include 2-[(2-pyridyl)methylsulfinyl]benzimidazole compounds, and specifically, the compounds described in the various aforementioned publications; for example, omeprazole (5-methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole), lansoprazole (2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole) or 2-[[4-(3-methoxypropoxy)-3-methyl-2-pyridyl]methylsulfinyl]-1H-benzimidazole sodium salt.

[0003] In the present invention, examples of amino acids, amino acid acid salts and amino acid alkali salts include glycine, glycine hydrochloride, L-alanine, DL-alanine, L-threonine, DL-threonine, L-isoleucine, L-valine, L-phenylalanine, L-glutamic acid, L-glutamic acid hydrochloride, L-glutamic acid sodium salt, L-asparaginic acid, L-asparaginic acid sodium salt, L-lysine and L-lysine-L-glutamic acid salt. These substances can be used in conjunction, but it is preferable to use glycine, glycine hydrochloride, L-alanine, DL-alanine or L-glutamic acid sodium salt. The term "buffer" refers to an additive that controls the pH in the weakly alkaline range of 8-9. Examples include phosphoric acid alkali metal salts (disodium hydrogen phosphate, dipotassium hydrogen phosphate, trisodium phosphate, tripotassium phosphate, sodium dihydrogen phosphate and potassium dihydrogen phosphate), sodium tartrate, sodium acetate, sodium carbonate, sodium bicarbonate, sodium polyphosphate, sodium pyrophosphate, potassium metaphosphate, magnesium oxide, magnesium hydroxide, magnesium carbonate,

magnesium silicate, calcium carbonate, aluminum hydroxide-sodium bicarbonate coprecipitate (product name, Cumulite; Kyowa Chemical Industry Co.) and aluminum glycinate (product name Glycinal; Kyowa Chemical Industry Co.). These substances can be used individually or in conjunction, but disodium hydrogen phosphate is preferred. In addition, the preferred blend amounts of these substances are in the ranges of 0.01-10 parts by weight of amino acid and 0.01-10 parts by weight of buffer with respect to 1 part by weight of benzimidazole compound. However, amounts are not restricted to these ranges. The stabilizer of the present invention can be added together with additives that are commonly used in drugs, for example, mannitol, corn starch, crystalline cellulose and other excipients, hydroxypropylcellulose and other binders, hydroxypropylcellulose with a low degree of substitution, carboxymethylstarch sodium (product name Explotab; Kimura Sangyo), carboxymethylcellulose calcium and other disintegration agents, sodium laurylsulfate, Tween 80 (product name) and other surfactants, and magnesium stearate, talc and other glazes.

[0004] The composition of the present invention is obtained by using a kneader to uniformly blend the benzimidazole compound, the amino acid, amino acid acid salt or amino acid alkali salt stabilizer, the buffering agent, the above additives, and water, used as necessary. However, the blending method, for example, can involve blending the benzimidazole compound with the amino acid, amino acid acid salt or amino acid alkali salt and buffering agent to produce a material, which is then blended with the additives. Alternatively, a method can be used wherein the benzimidazole compound is blended with the additives to produce a material to which the stabilizer is added, followed by bringing about uniform contact between the stabilizer and benzimidazole compound. The resulting mixture is then finely granulated with a wet granulator, and the material is then subjected to tabletization to produce uncoated tablets for tablet production. Alternatively, the material can be granulated using an extrusion granulator, and then formed into core granules for producing granules.

[0005]

The uncoated or core granules obtained in this manner can be formed into an enteric preparation by coating the core granules with enteric coating. However, in order to eliminate detrimental effects due to the enteric coating base, 1-2 layers of undercoating is applied to the uncoated or core granule. Examples of undercoating bases that can be cited include hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose and polyvinylpyrrolidone. Substances that can be added to the undercoating layer include

acid controlling substances having buffering action such as magnesium carbonate, magnesium oxide, magnesium hydroxide, magnesium silicate, synthetic hydrotalcite, aluminum hydroxide, aluminum glycinate, aluminum hydroxide-sodium bicarbonate coprecipitate, and as necessary, the aforementioned buffering agents. In addition, examples of enteric coating agents that can be used include cellulose acetate phthalate, hydroxypropylmethylcellulose phthalate, hydroxymethylcellulose acetate succinate, polyvinyl acetate phthalate, carboxymethylethylcellulose and methacrylic acid-acrylic acid copolymer (product name Eudragit). The enteric tablet or granule that is of a dosage form that is appropriate for oral administration can be obtained as described above, and in addition, the granules can be packaged into capsules to produce a capsule. The preparation obtained in this manner experiences little change in external appearance even over long-term storage, and exhibits excellent stability with almost no decrease in content. The preparation of the present invention also has excellent stomach acid secretion inhibition action and antiulcer action, along with low toxicity. As a result, the preparations can be used in the treatment of digestive ulcers in mammals including humans.

[0006]

[Working examples] The present invention is described in additional detail below by providing working examples and application examples, but the present invention is not restricted to these examples.

Working Example 1

100 mg of omeprazole, 100 mg of various amino acids and 100 mg of disodium hydrogen phosphate ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$) used as buffering agent were dispersed in 20 mL of water. While maintaining a temperature of 25°C, the change in external appearance over time of the white dispersion was investigated. In addition, the change in external appearance over time at 25°C was observed for a control solution that did not contain either the amino acid or the buffering agent.

[0007]

Table I

		Additive (mg)		Change in appearance, 25°C		
				1 day	3 days	7 days
Present Invention		Glycine	100	White	White	White
		Na ₂ HPO ₄ · 12H ₂ O	100			
		L-Alanine	100	White	White	Gray-white
		Na ₂ HPO ₄ · 12H ₂ O	100			
		L-Threonine	100	White	White	Gray-white
		Na ₂ HPO ₄ · 12H ₂ O	100			
		L-Isoleucine	100	White	White	White
		Na ₂ HPO ₄ · 12H ₂ O	100			
Control	Amino acid	None	--	Light purple	Purple	Black-purple
		Glycine	100	Purple	Purple	Black-purple
		L-Alanine	100	Light purple	Purple	Black-purple
		L-Isoleucine	100	Light purple	Purple	Black-purple
	Buffering Agent	Na ₂ HPO ₄ · 12H ₂ O	100	Light brown	Light brown	Light brown
		Sodium polyphosphate	200	Brown tint	Brown tint	Light brown
		Sodium pyrophosphate	200	Brown tint	Brown tint	Light brown
		Sodium tartrate	200	Light purple	Purple	Purple
		Sodium acetate	200	Brown tint	Light purple	Light purple
		Sodium bicarbonate	200	White	Brown tint	Light purple
		Disodium hydrogen phosphate	200	Light brown	Light brown	Light brown
		Magnesium carbonate	200	White	Brown tint	Light brown

[0008]

As a result, it was clear that the use of amino acid and buffering agent in conjunction inhibited omeprazole discoloration better than when either substance was used individually, and that the use of these substances in conjunction stabilized the omeprazole.

[0009]

Working Example 1

In the composition indicated below, the omeprazole, crystalline cellulose, hydroxypropylcellulose with a low degree of substitution, hydroxypropylcellulose and mannitol were introduced into a kneader, and were mixed for about 20 min. A solution produced by dissolving glycine and sodium dihydrogen phosphate (Na₂HPO₄ · 12H₂O) in an appropriate amount of water was then added to this material, and kneading was

performed. The material was then dried for 30 min at 50°C in a fluidization dryer. After drying, a screen was used to obtain 14-24 mesh granules.

Omeprazole	5.0 mg
Glycine	2.5 mg
Na ₂ HPO ₄ · 12H ₂ O	2.5 mg
Crystalline cellulose	4.0 mg
Low-substitution hydroxypropylcellulose	4.0 mg
Hydroxypropylcellulose	0.5 mg
Mannitol	56.5 mg
Total	75.0 mg

[0010] Working Example 2

Granules were obtained from the following composition according to Working Example 1. The L-glutamic acid sodium salt and sodium pyrophosphate were dissolved in purified water and blended.

Omeprazole	5.0 mg
L-glutamic acid sodium salt	2.5 mg
Sodium polyphosphate	1.0 mg
Crystalline cellulose	4.0 mg
Low-substitution hydroxypropylcellulose	4.0 mg
Hydroxypropylcellulose	0.5 mg
Mannitol	58.0 mg
total	75.0 mg

[0011] Working Example 3

Granules were obtained from the following composition according to Working Example 1. The L-alanine and dipotassium hydrogen phosphate (K_2HPO_4) were dissolved in purified water and blended.

Omeprazole	5.0 mg
L-Alanine	1.5 mg
K_2HPO_4	1.5 mg
Crystalline cellulose	4.0 mg
Low-substitution hydroxypropylcellulose	4.0 mg
Hydroxypropylcellulose	0.5 mg
Mannitol	58.5 mg
total	75.0 mg

[0012] Working Example 4

A coating of the following composition was applied to the granules obtained in Working Example 3 to obtain enteric granules. The undercoatings 1 and 2 were applied using a fluidization spray dryer (Okawara) at a feed gas temperature of 75°C and an exhaust gas temperature of 55°C. The enteric coating was applied at a feed gas temperature of 65°C and an exhaust gas temperature of 50°C.

Granules of Working Example 3	75.0 mg
Undercoating 1	
Hydroxypropylmethylcellulose	3.5 mg
Synthetic hydrotalcite	1.5 mg
Talc	0.5 mg
Purified water	(64.5 mg)

Total	5.5 mg
Undercoating 2	
Hydroxypropylmethylcellulose	3.5 mg
Titanium oxide	2.5 mg
Talc	0.5 mg
Purified water	(64.5 mg)
Total	6.5 mg
Enteric coating	
Hydroxypropylmethylcellulose phthalate	10.7 mg
Cetanol	0.5 mg
Talc	1.8 mg
Methylene chloride	(33.0 mg)
Ethanol	(86.0 mg)
Purified water	(33.0 mg)
Sum	13.0 mg
Total	100.0 mg

[0013] Working Example 5

In the following composition, the omeprazole, mannitol, Explotab, sodium laurylsulfate and hydroxypropylcellulose were mixed until uniform, and a solution of L-isoleucine and sodium pyrophosphate dissolved in an appropriate amount of purified water was added thereto. After mixing, the material was dried in a fluidization dryer at 50°C for 30 min. The dried granule powder was then sized with a 24 mesh screen, and magnesium stearate was added. Subsequently, 135 mg tablets (uncoated tablets) were manufactured with a rotary tabletizer.

Omeprazole	20.0 mg
L-isoleucine	3.0 mg
Sodium pyrophosphate	3.0 mg
Mannitol	99.2 mg
Explotab (generic name: carboxymethylstarch sodium)	8.0 mg
Sodium laurylsulfate	0.3 mg
Hydroxypropylcellulose	1.0 mg
Magnesium stearate	0.5 mg
Total	135.0 mg

[0014] Working Example 6

A coating of the following composition was applied to the tablets (uncoated tablets) obtained in Working Example 5 to obtain enteric tablets. The undercoatings 1 and 2 were applied using a Hicoater (Freund Co., Ltd.) at a pan rotation rate of 13 rpm, a feed gas temperature of 70°C and an exhaust gas temperature of 40°C. The enteric coating was applied at a feed gas temperature of 55°C and an exhaust gas temperature of 37°C.

Tablet of Working Example 5	135 mg
-----------------------------	--------

Undercoating 1

Hydroxypropylmethylcellulose	1.5 mg
Cumulite (generic name: aluminum hydroxide-sodium bicarbonate coprecipitate)	0.4 mg
Purified water	(23.0 mg)
Total	1.9 mg

Undercoating 2

Hydroxypropylmethylcellulose	3.1 mg
Titanium oxide	1.0 mg
Purified water	(56.0 mg)
Total	4.1 mg

Enteric coating

Hydroxypropylmethylcellulose phthalate	3.1 mg
Cetanol	0.2 mg
Talc	0.2 mg
Ethanol	(35.0 mg)
Purified water	(10.0 mg)
Sum	3.5 mg
Total	144.5 mg

[0015]

Working Example 7

Core granules having the formulation presented below were manufactured according to Working Example 1. The glycine and sodium pyrophosphate that were used as stabilizers were dissolved in purified water and blended. Cumulite and disodium hydrogen phosphate ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$) were blended in the undercoating (1) with the objective of preventing blending and modification between the omeprazole in the core grains and the enteric coating. A fluidization spray dryer (Okawara) was used for the film coating. Undercoatings 1 and 2 were applied at a feed gas temperature of 75°C and a exhaust gas temperature of 55°C. The enteric coating was applied at a feed gas temperature of 55°C and an exhaust gas temperature of 40°C.

Core granules

Omeprazole	5.0 mg
Glycine	2.0 mg
Sodium pyrophosphate	2.0 mg
Crystalline cellulose	4.0 mg
Low-substitution hydroxypropylcellulose	4.0 mg
Hydroxypropylcellulose	0.5 mg
Mannitol	52.5 mg
total	70.0 mg

Undercoating 1

Hydroxypropylmethylcellulose	3.2 mg
Cumulite (generic name: aluminum hydroxide- sodium bicarbonate coprecipitate)	1.2 mg
$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	0.1 mg
Talc	0.5 mg
Purified water	(60.0 mg)
total	5.0 mg

Undercoating 2

Hydroxypropylmethylcellulose	3.5 mg
Titanium oxide	1.0 mg
Talc	0.5 mg

Purified water	(65.0 mg)
Total	5.0 mg

Enteric coating

Eudragit L-30D-55 (solid)	15.0 mg
(genetic name: methacrylic acid acrylic acid copolymer)	
Polyethylene glycol 6000	1.3 mg
Tween 80	0.7 mg
Talc	3.0 mg
Purified water	(50.0 mg)
Sum	20.0 mg
Total	100.0 mg

[0016]

Effect of the invention

Stabilization effects were not obtained when the amino acid, amino acid acid salt or amino acid alkali salt and the buffering agent were used individually and blended in benzimidazole compound. However, it was found that the benzimidazole compound was extremely stable when these substances were used in conjunction. Preparations containing stabilized antiulcer agent were obtained by using these substances in conjunction.



(19)

(11) Publication number: **05194224 A**

Generated Document.

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN(21) Application number: **04273690**(51) Intl. Cl.: **A61K 31/44 A61K 47/04 A61K 47/16**(22) Application date: **17.09.92**

(30) Priority:

(43) Date of application
publication: **03.08.93**(84) Designated contracting
states:(71) Applicant: **YOSHITOMI PHARMACEUT IND
LTD**(72) Inventor: **OISHI NAOHIRO
SHIBATA TOSHIYUKI
IKEDA KUNIKI**

(74) Representative:

**(54) STABILIZED
ANTIULCER AGENT-
CONTAINING
PREPARATION**

(57) Abstract:

PURPOSE: To stabilize a specific benzimidazole compound by adding aluminum glycinate and a buffering agent as stabilizers to the benzimidazole compound, the benzimidazole compound having an excellent gastric acid secretion-inhibiting activity and an excellent antiulcer activity, being low toxic and being unstable against acids.

CONSTITUTION: A 2-[(2-pyridyl) methylsulfinyl] benzimidazole compound having an excellent antiulcer activity and unstable against acids is compounded with aluminum glycinate and a buffering agent (preferably disodium hydrogenphosphate) as stabilizers for the stabilization of the compound. The aluminum glycinate and the buffering

agent are desirably compounded in amounts of 0.1-20 pts.wt. and 0.01-20 pts.wt., respectively, per pt.wt. of the benzimidazole compound. The preparation is a little in the change of the appearance even when stored for a long period, does substantially not cause the lowering of the content of the ingredient and exhibits excellent stability. The preparation is especially effective for treating gastrointestinal ulcer, etc.

COPYRIGHT: (C)1993,JPO&Japio

①

(19)日本国特許庁(J P)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-194224

(43)公開日 平成5年(1993)8月3日

(51)IntCl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/44	A C L	7252-4C		
47/04	Z	7433-4C		
47/18	J	7433-4C		
// (A 6 1 K 31/44				
31:195)		8413-4C		

審査請求 未請求 請求項の数1(全7頁)

(21)出願番号 特願平4-273690
 (62)分割の表示 特願平3-318337の分割
 (22)出願日 平成3年(1991)11月5日

(71)出願人 000008725
 吉富製薬株式会社
 大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号
 (72)発明者 大石 直寛
 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉
 富製薬株式会社中央研究所内
 (72)発明者 柴田 紀行
 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉
 富製薬株式会社中央研究所内
 (72)発明者 池田 国樹
 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉
 富製薬株式会社中央研究所内
 (74)代理人 弁理士 高宮城 勝

(54)【発明の名称】 安定化された抗潰瘍剤含有製剤

(57)【要約】

【構成】 抗潰瘍作用を有する酸に不安定な2-[(2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾール系化合物に安定化剤としてアルミニウム・グリシネートおよび緩衝剤を配合させることを特徴とする安定化された抗潰瘍剤含有製剤。

【効果】 酸に不安定なベンズイミダゾール系化合物にアルミニウム・グリシネートと緩衝剤を併用して配合した場合、ベンズイミダゾール系化合物が著しく安定化され、着色が生じないことが見出された。その結果、これら安定化剤を用いることによって、安定化された抗潰瘍剤含有製剤が得られる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 抗潰瘍作用を有する酸に不安定な2-[(2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾール系化合物に安定化剤としてアルミニウム・グリシネートと緩衝剤を配合させることを特徴とする安定化された抗潰瘍剤含有製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は安定化された抗潰瘍剤含有製剤に関する。

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】 $H^+ - K^+ ATPase$ 阻害作用を有する2-[(2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾール系化合物(以下、単にベンズイミダゾール系化合物と称することもある)は胃酸分泌を強力に抑制する消化性潰瘍治療剤として有用である。その作用は強力かつ持続的であるため、シメチジン等のヒスタミン H_2 受容体拮抗剤に変わる次世代の消化性潰瘍治療剤として注目されている。特に、特開昭54-141783号公報、特開昭61-50978号公報、特開平1-6270号公報等に記載されたベンズイミダゾール系化合物の胃酸分泌抑制作用は強力であり、臨床上の有用性が確認されている。しかしながら、これらベンズイミダゾール系化合物の安定性は悪く、固体状態では温度、湿度、光に対して不安定で、また酸性から中性域の水溶液中では、速やかに分解し、著しく着色する。また、錠剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤などの製剤では製剤処方中の他成分に影響されて不安定になり、経日的な含量低下、着色変化が生じる。さらに、これらの製剤のうち錠剤、顆粒剤にコーティングを施す場合には、腸溶性基剤(セルロースアセートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセートサクシネート、メタアクリル酸・アクリル酸共重合体など)との配合性も悪く含量低下、着色を生じる。このようにベンズイミダゾール系化合物の経口用製剤を製造するには、他成分の配合および腸溶剤のコーティングが必要であるにもかかわらず、前記のように安定性に悪影響をおよぼすため、製剤化が困難であった。したがって、これらの化合物を経口投与形態に製剤化するに当たっては、これらを適切に安定化させる必要がある。これまでに、抗潰瘍作用を有するベンズイミダゾール系化合物の安定な製剤を得るために、アルカリ反応化合物を配合する方法(特開昭62-258320号公報)、マグネシウムまたはカルシウムの塩基性無機塩を配合する方法(特開昭62-277322号公報)、酸化マグネシウムおよびマンニトールを配合する方法(特開平2-22225号公報)等、安定化剤、安定化方法について多くの研究がなされているが、さらに有用な安定化製剤の開発が望まれている。

【0002】

2

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、このような事情に鑑み、ベンズイミダゾール系化合物含有組成物の安定化を目的として、種々の塩基性物質を用いて鋭意検討を行ったところ、アルミニウム・グリシネートおよび緩衝剤を併用することによって、上記課題が解決できることを見出し、本発明を完成させるに至った。すなわち、本発明は、抗潰瘍作用を有する酸に不安定な2-[(2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾール系化合物に安定化剤としてアルミニウム・グリシネートと緩衝剤を配合させることを特徴とする安定化された抗潰瘍剤含有製剤に関する。本発明において、抗潰瘍作用を有する酸に不安定な2-[(2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾール系化合物は、具体的には前記各公開公報等に記載された化合物であって、たとえばオメプラゾール(5-メトキシ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジル)メチル]スルフィニル)-1H-ベンズイミダゾール)、ランソプラゾール(2-[(3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル)メチル]スルフィニル)-1H-ベンズイミダゾール)または2-[(4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチル-2-ピリジル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールナトリウム塩等が挙げられる。

【0003】 本発明において用いられる緩衝剤としては酒石酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、リン酸水素二カリウム、ピロリン酸ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸三ナトリウムまたはリン酸三カリウムが挙げられるが、これらのうちリン酸水素二ナトリウムが好ましい。本発明におけるそれぞれの配合量はベンズイミダゾール系化合物1重量部に対して、アルミニウム・グリシネート0.1~20重量部、緩衝剤0.01~20重量部が望ましい範囲であるが、これに限定されるものではない。本発明の安定化剤は、製薬上汎用されている添加剤、たとえば乳糖、マンニット、トウモロコシデンプン、結晶セルロース等の賦形剤、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、(商品名:エクスプロタブ、木村産業)、カルボキシメチルセルロースカルシウム、アルファ化デンプン等の崩壊剤、ラウリル硫酸ナトリウム、ツween 80(商品名)等の界面活性剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤などと共に添加してもよい。

【0004】 本発明による組成物はベンズイミダゾール系化合物、アルミニウム・グリシネートおよび緩衝剤、さらに必要により上記の添加剤、水を練合液により均一に混和することによって得られるが、その混和方法は、たとえば予めベンズイミダゾール系化合物にアルミニウム・グリシネートおよび緩衝剤を混和したものに添加剤を混和してもよいし、ベンズイミダゾール系化合物と添

3

加剤を混和したものに安定化剤を添加してもよく、最終的にベンズイミダゾール系化合物に安定化剤が均一に接触する方法であればよい。得られた混合物を湿式造粒法により小粒とし、次いで打錠して錠剤用の基錠が得られる。あるいは押出し造粒機を用いて造粒し、次いでマルメライザー（富士パウダル社製）により顆粒剤用の核顆粒とすることができる。

【0005】このようにして得られた基錠、核顆粒に腸溶性コーティングを被覆することによって腸溶製剤とすることができるが、腸溶性コーティングによる悪影響をなくすために、基錠、核顆粒上に1～2層のアンダーコーティング層を被覆する。アンダーコーティング用剤としてはヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン等が挙げられ、アンダーコーティング層には前記したアルミニウム・グリシネート、水酸化アルミニウムならびに必要な応じて前記の緩衝剤を添加することもできる。また、腸溶性コーティングとしては、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、メタアクリル酸・アクリル酸共重合体（商品名：オイドラギット）等が用いられる。以上のようにして、経

4

口投与に適した剤形である腸溶性の錠剤、顆粒剤を得ることができ、また顆粒剤をカプセルに充填してカプセル剤とすることができる。このようにして得られた製剤は、長期間保存しても外観の変化が少なく、含量の低下もほとんどない優れた安定性を示す。本発明の製剤は優れた胃酸分泌抑制作用、抗潰瘍作用を有し、また毒性が低いので、ヒトを含む哺乳動物の消化器潰瘍等の治療に用いることができる。

【0006】

10 【実施例】以下に、実験例および実施例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実験例1

オメプラゾール100mg、アルミニウム・グリシネートおよび緩衝剤であるリン酸水素二ナトリウム（ $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ ）を20mlの水に分散させ、25℃に保存し、白色懸濁液の経日的な外観変化を観察した。また、アルミニウム系制酸剤、緩衝剤の一方を含まない対照液についても25℃における経日的な外観変化を観察した。

【0007】

【表1】

表 1

		添加物質 (mg)	25℃、外観変化 1日 3日 7日		
本 発 明		アルミニウム・グリシネート 100	白	白	白
		Na ₂ HPO ₄ ・12H ₂ O 30			
		アルミニウム・グリシネート 100	白	白	白
		Na ₂ HPO ₄ ・12H ₂ O 100			
対 照		なし —	淡紫	紫	黒紫
	制 酸 剤	アルミニウム・グリシネート 200	微紫	褐	褐
		水酸化アルミニウム 200	紫	紫	紫
		炭酸マグネシウム 200	白	微褐	淡褐
		合成ヒドロタルサイト 200	白	微灰	淡褐
	緩 衝 剤	Na ₂ HPO ₄ ・12H ₂ O 200	淡褐	淡褐	淡褐
		酒石酸ナトリウム 200	淡紫	紫	紫
		酢酸ナトリウム 200	微褐	淡紫	淡紫
		炭酸水素ナトリウム 200	白	微褐	淡紫
		ポリリン酸ナトリウム 200	微褐	微褐	淡褐
		リン酸水素二カリウム 200	淡褐	淡褐	淡褐
		ピロリン酸ナトリウム 200	微褐	微褐	淡褐

【0008】この結果、アルミニウム・グリシネートまたは緩衝剤の単独に比べ、両者を用いるとオメガラゾールの着色がなくなり、併用によりオメガラゾールが安定化されることが明らかになった。

【0009】実施例1

下記組成物を練合機に取り、約20分間混合した後、適*

オメガラゾール	5.0mg
アルミニウム・グリシネート	5.0mg
ピロリン酸ナトリウム	2.0mg
結晶セルロース	4.0mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	4.0mg
ヒドロキシプロピルセルロース	0.5mg
マンニト	54.5mg
合 計	75.0mg

【0010】実施例2

下記組成物を実施例1に準じて顆粒を得た。なお、リン

オメガラゾール	5.0mg
アルミニウム・グリシネート	5.0mg
Na ₂ HPO ₄ ・12H ₂ O	1.5mg
結晶セルロース	4.0mg

*量の精製水を加えて練合し、押し出し造粒機（スクリーン径1.0mm）で造粒した後、マルメライザー（富士パウダル社）で球状の顆粒を得る。この顆粒を流動乾燥機中で給気温度50℃で30分間乾燥し、篩を用いて14～24メッシュの顆粒を得た。

酸水素二ナトリウム（Na₂HPO₄・12H₂O）は精製水に溶解して配合した。

(5)

特開平5-194224

7	8
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	4.0 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	0.5 mg
マンニット	55.0 mg
合 計	75.0 mg

【0011】実施例3

実施例2で得た顆粒に下記組成のコーティングを施し、
腸溶性の顆粒を得た。アンダーコーティング1、2は流*

*動噴霧乾燥機(大川原社)中で給気温度75℃、排気温度55℃で行い、腸溶コーティングは給気温度65℃、
排気温度50℃でコーティングを行った。

実施例2の顆粒	75.0 mg
アンダーコーティング1	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.5 mg
アルミニウム・グリシネート	1.4 mg
$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	0.1 mg
タルク	0.5 mg
精製水	(64.5 mg)
計	5.5 mg
アンダーコーティング2	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.5 mg
酸化チタン	2.5 mg
タルク	0.5 mg
精製水	(64.5 mg)
計	6.5 mg
腸溶コーティング	
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	10.7 mg
セタノール	0.5 mg
タルク	1.8 mg
メチレンクロライド	(33.0 mg)
エタノール	(86.0 mg)
精製水	(33.0 mg)
計	13.0 mg

得られたオメブラゾールの腸溶顆粒は溶出性に優れ、加温または加湿条件下に保存しても安定であった。

【0012】実施例4

下記組成のうちオメブラゾール、アルミニウム・グリシネート、マンニット、アルファー化デンプン、ラウリル硫酸ナトリウムおよびヒドロキシプロピルセルロースを※

※均一に混合し、それにピロリン酸ナトリウムを溶解した適量の精製水を加えて、練合を行った後、流動乾燥機中で50℃、30分間乾燥した。乾燥した造粒末を24メッシュの篩で整粒し、ステアリン酸マグネシウムを加え混合後、ロータリー式打錠機で1錠当たり135mgの錠剤(基錠)を製造した。

オメブラゾール	20.0 mg
アルミニウム・グリシネート	20.0 mg
ピロリン酸ナトリウム	1.0 mg
マンニット	71.7 mg
アルファー化デンプン	20.0 mg
ラウリル硫酸ナトリウム	0.3 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	1.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	1.0 mg
合 計	135.0 mg

【0013】実施例5

実施例4で得られた錠剤(基錠)に下記組成物のコーティングを施して、腸溶錠を得た。アンダーコーティング1、2はハイコター(フロイント産業)を用い、給気

温度70℃、排気温度40℃、パン回転数13rpmでコーティングを施した。腸溶コーティングは給気温度55℃、排気温度37℃でコーティングを行った。

実施例4の錠剤	135.0 mg
アンダーコーティング1	

9	10
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1. 5mg
アルミニウム・グリシネート	0. 35mg
$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	0. 05mg
精製水	(23. 0mg)
計	1. 9mg
アンダーコーティング2	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3. 1mg
酸化チタン	1. 0mg
精製水	(56. 0mg)
計	4. 1mg
腸溶コーティング	
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	3. 1mg
セタノール	0. 2mg
タルク	0. 2mg
エタノール	(35. 0mg)
精製水	(10. 0mg)
計	3. 5mg
合計	144. 5mg

【0014】実施例6

下記処方核顆粒を実施例1に準じて製造した。なお、安定化剤として使用したピロリン酸ナトリウムは精製水に溶解して配合した。腸溶皮膜と核顆粒中のオメプラゾールとの間の配合変化を防止する目的でアンダーコーティング1中にアルミニウム・グリシネートと $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ を配合した。

20 流動噴霧乾燥機(大川原社)を用いて行った。アンダーコーティング1、2は給気温度75℃、排気温度55℃で行い、腸溶コーティングは給気温度55℃、排気温度40℃でコーティングを行った。

核顆粒

オメプラゾール	5. 0mg
アルミニウム・グリシネート	10. 0mg
ピロリン酸ナトリウム	2. 0mg
結晶セルロース	4. 0mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	4. 0mg
ヒドロキシプロピルセルロース	0. 5mg
マンニト	44. 5mg
計	70. 0mg
アンダーコーティング1	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3. 2mg
アルミニウム・グリシネート	1. 2mg
$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	0. 1mg
タルク	0. 5mg
精製水	(60. 0mg)
計	5. 0mg
アンダーコーティング2	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3. 5mg
酸化チタン	1. 0mg
タルク	0. 5mg
精製水	(65. 0mg)
計	5. 0mg
腸溶コーティング	
オイドラギット L-30D-55 (固形分)	15. 0mg
ポリエチレングリコール6000	1. 3mg
ツイーン80	0. 7mg

11

タルク
精製水計
合 計

12

3. 0mg
(50. 0mg)
20. 0mg
100. 0mg

【0015】参考例1

オメプラゾール
マンニット
アルファー化デンプン
ラウリル硫酸ナトリウム
ヒドロキシプロピルセルロース
ステアリン酸マグネシウム

合 計

20. 0mg
93. 2mg
20. 0mg
0. 3mg
1. 0mg
0. 5mg
135. 0mg

得られた錠剤（基錠）に実施例5で行ったアンダーコーティング2および腸溶コーティングを施して、腸溶錠を得た。

実施例4に準じて下記処方で錠剤（基錠）を製造した。

*【0016】参考例2

実施例4に準じて下記処方で錠剤（基錠）を製造した。

オメプラゾール
アルミニウム・グリシネート
マンニット
アルファー化デンプン
ラウリル硫酸ナトリウム
ヒドロキシプロピルセルロース
ステアリン酸マグネシウム

合 計

20. 0mg
20. 0mg
73. 2mg
21. 0mg
0. 3mg
1. 0mg
0. 5mg
135. 0mg

得られた錠剤（基錠）に実施例5で行ったフィルムコーティングを施して、腸溶錠を得た。

※溶錠をガラスビンに入れ、60℃条件下で密栓を施し、また40℃、75%RH条件下では開放して、それぞれ2週間放置した。その外観変化の結果を表2に示す。

【0017】実験例2

実施例4で得た基錠、実施例5で得た腸溶錠、参考例1で得た基錠および腸溶錠、参考例2で得た基錠および腸溶錠

【0018】

【表2】

2

	調製時	60℃密栓	40℃、75%RH開放
実施例4（基錠）	白	白	白
実施例5（腸溶錠）	白	白	白
参考例1（基錠） （腸溶錠）	微褐色 白色	淡褐色 微褐色	淡褐色 淡褐色
参考例2（基錠） （腸溶錠）	淡褐色 微褐色	淡褐色 淡褐色	淡褐色 淡褐色

【0019】表2に示す結果で明らかな如く、アルミニウム・グリシネートと緩衝剤を配合することにより外観変化は著しく改善された。

【0020】

【発明の効果】アルミニウム・グリシネートまたは緩衝剤をそれぞれ単独で用いて、ベンズイミダゾール系化合物

物に配合した場合、実験結果から明らかな通り安定化効果は全く得られなかったが、これらを併用することによって、ベンズイミダゾール系化合物が著しく安定化されることが見出され、これらの併用により安定化された抗潰瘍剤含有製剤が得られた。